

## 5. Nachbehandlung nach knorpelregenerativen Verfahren

(W. Schoch, F. Diemer, A. Hirschmüller)

Chirurg:innen und Physiotherapeut:innen sind sich einig: Die Rehabilitation nach Eingriffen am Knorpel ist maßgeblich für die Qualität des sich zu einem belastbaren Knorpel entwickelnden Transplantats und für das Patienten Outcome. Allerdings fehlen immer noch qualitativ gute Studien, die diese Aussagen unterstützen. Die vorgeschlagenen Rehabilitationsprotokolle basieren in vielen Aspekten auf Expertenmeinungen, angewandter Biomechanik und Grundlagenforschung [1-8].

Die Rückkehr in ihre Alltagsbelastung und ihre Freizeitaktivitäten und die damit verbundenen Selbstbestimmung und Zufriedenheit der Patient:innen, ist das primäre Ziel der Rehabilitation (WHO). Alle Dimensionen der Gesundheit, dazu gehört die physische, psychische und die soziale Gesundheit, sollen mit entsprechenden Messinstrumenten erfasst und in das biopsychosoziale Modell der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF), eingeordnet werden. Der monokausale Ansatz, wie „struktureller Schaden macht Schmerz“, hat sich zu einem multi-kausalen Ansatz weiterentwickelt. Die ICF klassifiziert Körperfunktionen und -strukturen, Aktivitäten und Teilhabe, sowie Umweltfaktoren, als Komponenten der Gesundheit [16,17]. Um dem gerecht zu werden, ist die auf den Patienten abgestimmte, individuelle Rehabilitation essenziell. Nachbehandlungs-Guidelines können einen Rahmen schaffen für die Erwartungshaltung und Motivation der Patient:innen, die optimale Progression der Übungen, für notwendige Anpassungen des Lebensstils und die Beachtung schmerztreibender Faktoren. Aktuell bestehende Nachbehandlungsempfehlungen basieren weiterhin häufig auf dem

Faktor Zeit. Wann darf wieviel belastet werden, wann darf Ergometertraining stattfinden, wann geht es zurück zum Sport? Aufgrund der biologischen Phasen der Einheilung und Entwicklung der Knorpelzellen erscheint das sinnvoll. Allerdings wird jeder Patient mit unterschiedlichen Voraussetzungen in die Operation gehen, unterschiedlich auf die Operation reagieren und den Rehabilitationsprozess in unterschiedlichem Tempo durchlaufen. So kann zum Beispiel eine exzessive Entzündungsreaktion das Knorpelregenerat und damit das Nachbehandlungsergebnis gefährden. Es ist daher darauf zu achten, die lokalen inflammatorischen Prozesse individuell zu beurteilen [33,65]. Dass Patienten deart verschieden reagieren, könnte auf individuell unterschiedliche „Treiber“ zurückzuführen sein, welche die Rehabilitation maßgeblich mitbeeinflussen. Die Nachbehandlung nach knorpelregenerativen Eingriffen wird deshalb zeit- und kriterienbasiert geplant und gesteuert. Kriterienbasiert bedeutet, dass für die Progression innerhalb der Nachbehandlung bestimmte klinische (z.B. Reizzustand des Gelenks) oder funktionelle (z.B. sauberes Gangbild) Meilensteine erreichen sollten um zur nächsten Stufe überzugehen. Zeit- und kriterienbasiertes Vorgehen schließt sich nicht aus, sondern ergänzt sich um eine sichere Rückkehr zur Arbeit oder zum Sport zu ermöglichen.

### Übergeordnete Prinzipien in der Nachbehandlung muskuloskelettaler Beschwerden

#### Treibermodell

Im Rahmen eines ICF basierten Modells wurden sogenannte Treiber-Modelle implementiert, welche einer-

seits die Komplexität des individuellen Beschwerdebilds ausreichend abbilden und andererseits erklären, warum eindimensionale Behandlungsansätze nicht allen Patienten gerecht werden [67]. Auch wenn diese Modelle zunächst im Kontext chronischer Beschwerden entstanden sind, kann das Paradigma auf alle muskuloskelettalen Erkrankungen und auch auf die postoperative Nachbehandlung übertragen werden.

Im Treiber-Modell werden 5 Domänen unterschieden. Neben dem nozizeptiven Treiber [strukturelle Schäden und funktionelle Defizite, 15, 64] und dem neuralen Treiber [Sensibilisierungsprozesse, 17] werden Komorbiditäten [muskuloskelettal, internistisch, psychiatrisch, 12], kognitiv-emotionale (Kinesiophobie, Angst-Vermeidung, ungünstige Glaubensbekenntnisse,) und Kontextfaktoren [therapeutisches Team, Familie, 68] bedacht. Übergeordnetes Ziel dieses Modells ist es, den Patienten in der postoperativen Phase nicht als einfachen „Knorpelpatienten“ zu betrachten, sondern beitragende Faktoren zu erkennen und entsprechend in die Behandlung zu integrieren.

#### Transplantatentwicklung

Die Entwicklung des Geweberegenerats nach einem operativen Eingriff verläuft in verschiedenen Phasen [mod. nach 16]:

- Implantation - Akutphase (bis ca. 2. Woche)
- Protektion – frühe Proliferation (2. bis ca. 6. Woche)
- Übergang – späte Proliferation (6.-12. Woche)
- Remodellierung (12.-26. Woche)
- Maturation (>26. Woche)

Die Ausreifung und damit auch Stabilisierung des Gewebes benötigten dabei mehr Zeit als bisher angenommen. Nach Paatela et al. und Niethammer et al. sollten für diesen Prozess 4-5 Jahre veranschlagt werden [47,44]. Oben beschriebene Phasen ergeben eine grobe zeitliche Orientierung, die nicht zu rigide angesehen werden sollte. Angeleitete Interventionen müssen innerhalb des zeitlichen Rahmens durch klinische und funktionelle Kriterien individuell angepasst werden. Die „Abkehr“ von einer rein zeitlichen Steuerung der Rehabilitation wird als Schlüssel für eine patientenzentrierte Nachbehandlung angesehen [38]. Dennoch müssen biologische Grenzen akzeptiert werden und es kann eine pragmatische Zuordnung von Zielen und Maßnahmen innerhalb der Phasen erfolgen. Im Optimalfall kann den postoperativen Phasen eine präoperative Vorbereitung vorgeschaltet werden.

### Präoperative Phase

Die postoperative Rehabilitation nach knorpelregenerativen Eingriffen ist langwierig, anspruchsvoll und fordert von Patienten viel Geduld, Ausdauer und Disziplin. Die Patienten kommen vor der Operation zu uns mit unspezifischen Knieschmerzen, wiederkehrendem Kniegelenkserguss [22,23], veränderter motorischer Kontrolle und signifikanten Quadrizeps-Kraftdefiziten [26,74]. Nicht nur physisch sondern auch mental müssen die Patienten vorbereitet werden, um ein optimales Ergebnis zu erzielen [16,74]. Ängste, Angstvermeidungsverhalten, Katastrophisierung, Depressionen und übersteigerte Erwartungen nehmen Einfluss auf das postoperative Outcome [2,10,11,43,66,36,1]. Deshalb sollte die Wartezeit bis zur Operation sinnvoll genutzt werden, um erste Ziele zu erreichen. Neben einem bestmöglichen Funktionstraining sollte hier die Edukation in allen Facetten im Mittelpunkt stehen:

- *Biomechanisch:* z.B. Darstellung von biomechanisch belastenden Aktivitäten und Aufzeigen entsprechender Modifikationsmöglichkeiten.
- *Motorisch:* z.B. Vorbereitung von essenziellen Bewegungsmustern im Alltag (u.a. Gangschule und Gebrauch von Gehstützen) und Instruktion von rehabilitationsrelevanten Übungen.
- *Kognitiv:* z.B. Umgang mit Schmerz beim Training, zeitlicher Ablauf der postoperativen Heilungsphasen, Operationstechniken etc.
- *Psychosozial:* z.B. Erklärung von wichtigen Zusammenhängen zwischen persistierenden Schmerzen und Glaubensbekenntnissen, Ängsten oder Kontextfaktoren.

Sollte es der aktuelle Reizzustand des betroffenen Gelenkes zulassen, so werden weiter die Aktivierung und Kräftigung von Schlüsselmuskeln angeleitet, um das postoperative Defizit so gering wie möglich zu halten.

#### Mögliche Trainingsparameter für ein anti-inflammatorisches Ausdauertraining, die Cross-Education, extensive Kraftausdauer

	Aerobe Grundlagenausdauer	Cross-Education	Extensive Kraftausdauer
Hilfsmittel	Oberkörperergometer	Kniestrecker	Kniestrecker, Beinpresse
Intensität	Mittel-hoch: Borg Skala 13-18	Hoch, ≥80% der Maximalkraft	30% der Maximalkraft
Wiederholungen	Dauermethode	6-12	>30-40
Serien, Serienpause	1, keine	3, 2 Minuten	3, 1-2 Minuten
Frequenz pro Woche	3-5x	2-3x	3x
Dauer	9-12 Wochen	8 Wochen	10 Wochen

Tab. 1 ▲ © 2023 AGA-Knie-Knorpel-Meniskus-Komitee

## Postoperative Akutphase

Innerhalb der ersten 2 Wochen stehen die Kontrolle der entzündlichen Reaktion, sowie der Schutz und die Ernährung des Implantats im Vordergrund.

Mittlerweile gibt es eine ausreichende Evidenz dafür, dass eine hohe und langanhaltende entzündliche Reaktion einen bionegativen Effekt auf das Knorpelregenerat haben kann [33,50,65]. Bei Hinweisen auf ein hohes proinflammatorisches Milieu (Abb. 1) sollten daher physikalische Maßnahmen (Kryotherapie) oder eine medikamentöse Behandlung zum Einsatz kommen. Aus sporttherapeutischer Sicht kann ein aerobes Grundlagenausdauertraining den systematischen Entzündungsstoffwechsel positiv beeinflussen und mittels eines Oberkörperergometers direkt postoperativ begonnen werden [77,59, siehe Tab. 1].

Für den Schutz des Implantats ist bei tibiofemorale Defekten in der Regel eine Teilbelastungsvorgabe (15-20kg) über 6 Wochen vorgesehen. Patient\*innen mit patellofemorale Defekten können in Streckstellung einer frühen Vollbelastung zugeführt werden. Das erlaubte Bewegungsausmaß wird insbesondere bei letztgenannten Läsionen schrittweise gesteigert (0-30°, 0-60°, 0-90° über 6 Wochen). Patient\*innen mit Defekten außerhalb der Belastungszone oder contained Defekten können bei engmaschiger Kontrolle progressiver geführt werden [45]. Die Ernährung des Knorpelregenerats wird über die Frühmobilisation (passive Bewegungsschiene und/oder aktive Automobilisation) sichergestellt. Die genauen Parameter sind unklar, es wird aber mindestens 1h pro Tag über 6 Wochen empfohlen [16,31,25].

Ein wirkliches aktives Widerstandstraining am betroffenen Kniegelenk ist

in dieser Phase unrealistisch, dennoch können über mentale Methoden (z. B. Bewegungsvorstellung – Mental motor imagery oder die visuelle Darstellung von Bewegungen – Action observation) Adaptionen erreicht werden, die einem effektiv ausgeführten Training ähnlich sind [61,60,78,49]. Ähnliches ist für die sog. Cross-Education nachgewiesen, bei der ein intensives Krafttraining auf der gesunden Seite zu einer Adaption auf der betroffenen Seite zur Folge hat [13, siehe Tab. 1].

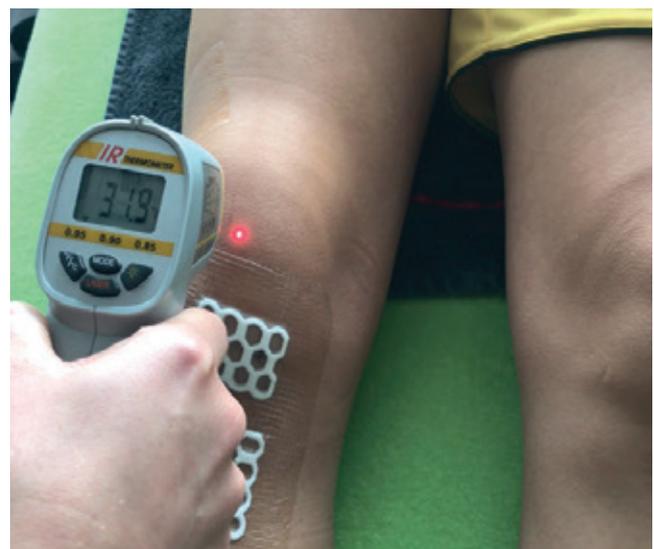
Kriterien und Ziele sind in dieser Phase insbesondere auf den Reizzustand des betroffenen Gelenks bezogen:

- $<2^\circ$  Temperaturdifferenz im Seitenvergleich
- Kein Ruheschmerz, Schmerz  $<3/10$  auf einer numerischen Skala bei der Mobilisation
- $<1\text{cm}$  Schwellungszunahme nach Mobilisation

## Protektion – frühe Proliferation

Neben den Zielen der Akutphase steht in der zweiten Phase die Aktivierung des Quadrizeps und wichtiger Stabilisatoren angrenzender Gelenke im Vordergrund.

Patient\*innen mit Knorpelschäden haben prä- und postoperativ ausgeprägte Quadrizepsdefizite [26,15]. Selbst nach Jahren (Follow-up 5-7 Jahre) persistieren diese und es gibt klare Assoziationen zu einer frühen Degeneration [3,51]. Die Inhibition des Quadrizeps sollte nicht als eine einfache reflektorische Hemmung verstanden werden. Sie ist viel mehr als ein zentrales Aktivierungsdefizit mit neuroplastischen Veränderungen zu verstehen und dementsprechend auch zu behandeln [52,46]. Am besten kann die Aktivierung des Quadrizeps durch ein isoliertes Training im Kniestrecker, mit einem Fokus auf der exzentrischen Kontraktionsphase in Kombination mit



**Abb. 1** ▲ Temperaturmessung zur Beurteilung des Reizzustandes des betroffenen Kniegelenks. Hyperthermien  $>2^\circ$  im Seitenvergleich gelte als akut [14]. © 2023 AGA-Knie-Knorpel-Meniskus-Komitee

mentalen Methoden (siehe oben), Vibration, Kryotherapie und Elektrostimulation erreicht werden [52,46,6, siehe **Abb. 2**]. Ist die genaue Defektlokalisierung bekannt, kann das ROM in nicht belastete femoro-tibiale Kontaktzonen verlagert werden.

Im Kontext Quadrizepstraining werden auch immer wieder die mechanischen Auswirkungen von Übungen im geschlossenen und offenen System diskutiert [73]. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu verstehen, dass die Generierung von Scher- und Kompressionskräften nicht von einem bestimmten System abhängig ist, sondern maßgeblich von der Ausrichtung der Wirkungslinien der Kniestabilisatoren und damit vom angeleiteten Bewegungsausmaß bestimmt wird [**Abb. 3**, 63]. Übungen im offenen und geschlossenen System sollten daher wertfrei in Kombination zum Einsatz kommen.

Ein Training für die angrenzenden Gelenke (Hüft- und Sprunggelenksmuskulatur) runden das Programm in dieser Phase ab. Die Funktion in angrenzenden Muskelgruppen (z. B. Hüftrotatoren) ist dabei sowohl für die Beinachsenstabilität, die Funktion in patient reported outcome measures und auch für den Status des hyalinen Gelenkknorpels von Bedeutung [19].

Neben den Kriterien und Zielen der Akutphase sollten folgende Meilensteine erreicht werden:

- Schmerzabhängige Vollbelastung
- Volles Bewegungsausmaß (tibiofemorale und patellofemorale)
- Gute Quadrizepsinnervation (Aktives gestrecktes Beinabheben möglichst ohne Extensionsverlust)
- Gangbild mit und ohne Stützen ohne Hinkmechanismus

## Übergang – späte Proliferation

In der späten Proliferation steht die Rekonditionierung des Quadrizeps und ein globales Muskeltraining der unteren Extremität im Vordergrund.

Bedingt durch die hohe Gelenkbelastung beim Krafttraining empfehlen sich zunächst Methoden mit einer geringen externen Last aber einem hohen Volumen mit metabolischer Ermüdung. Methoden der Wahl wären die extensive Kraftausdauer (**Tab. 1**) oder das Training mit einer Blutflussrestriktion (Blood flow restriction – BFR). In beiden Fällen gibt es starke Evidenz, dass insbesondere für die Steigerung der Muskelmasse gleiche Effekte wie bei einem hochintensiven Krafttraining entstehen können [39, 34]. Bedingt durch die gute Schmerztoleranz [5] ist gerade das BFR-Training auch in der postoperativen Therapie [72] und explizit nach knorpelregenerativen Eingriffen angekommen [29, 37]. Bei ausreichender Belastbarkeit kann dann schrittweise der Übergang in ein herkömmliches Krafttraining mit höheren Lasten erfolgen.

Patient\*innen nach Knie traumata (z. B. vordere Kreuzbandruptur) weisen häufig persistierende neuromuskuläre Defizite auf. Diese können sich auf kinematischer Ebene manifestieren (z. B. geringerer Kniebeugewinkel im Gang) aber auch auf kinetischer (z. B. geringere Bodenreaktionskräfte beim Springen) oder neuromuskulärer Ebene (z. B. stärkere Aktivierung der ischiokruralen Muskulatur in der Elektromyographie; [18,48]). Diese automatisierten Kompensationen sollten nach den Prinzipien des motorischen Lernens adressiert werden. Unter anderem gelten in diesem Kontext folgende Empfehlungen [20]:



**Abb. 2** ▲ Isolierte Quadrizepsaktivierung im Kniestrecker in Kombination mit Elektrostimulation © 2023 AGA-Knie-Knorpel-Menisiskus-Komitee

- Ausbildung variabler Bewegungsstrategien im Sinne des differenziellen Lernens
- Explizites Feedback bei der Bewegungsausführung (externes Feedback überbewerten)
- Beachtung der Patientenpräferenz bei der Übungsauswahl (selbstkontrolliertes Lernen)
- Progression der Anforderung angepasst an die Phasen des motorischen Lernprozesses

Neben den Kriterien und Ziele der ersten beiden Phasen sollten folgende Meilensteine erreicht werden:

- Hinkfreies Gangbild ohne Gehhilfen
- gute Toleranz bei Belastungssteigerung im Krafttrainingsbereich

## Remodellierung

In der Phase der Remodellierung steht die Kraftentwicklung der knieumgebenden Muskulatur und die damit verbundene Vorbereitung auf die Rückkehr zur vollen Arbeitsfähigkeit und Rückkehr in die sportliche Aktivität im Vordergrund.

Krafttrainingsmethoden werden innerhalb der Rehabilitation üblicherweise periodisiert angeleitet. Unter Periodisierung versteht man die geplante Veränderung von Trainingsvariablen wie Gewicht, Sätze und Wiederholungen, um eine maximale Trainingsanpassung mit minimaler Erschöpfung zu erreichen [8]. In der Rehabilitation von muskuloskelettalen Beschwerden kommt am häufigsten die lineare Pe-

riodisierung zum Einsatz (von hohem Volumen zu hoher Intensität, 30). Diese schrittweise Progression von einer Trainingsphase zur nächsten entspricht den Phasen der Heilung und ist so eine sichere postoperative Trainingsform [55,35].

Um die Kraftentwicklung und damit die Gelenkbelastung langsam zu steigern, startet die lineare Periodisierung mit dem Training der Kraftausdauer, gefolgt von der Maximalkraft, dann Schnellkraft bis hin zur Reaktivkraft. Wie das in der Praxis umgesetzt werden kann, zeigt **Tab. 2**.

Die Kräftigung des Quadrizeps erfolgt im offenen und im geschlossenen System, wie zum Beispiel am Kniestrecker, der Beinpresse oder mit Kniebeugen. Das Monitoring der Progression erfolgt über funktionelle Testverfahren, die Bewegungsqualität und Bewegungsquantität beurteilen. Zusätzlich sollten Fragebögen genutzt werden, die psychosoziale Faktoren, wie Angstvermeidung und Depression abfragen, da diese den Therapieverlauf ungünstig beeinflussen können [54,71].

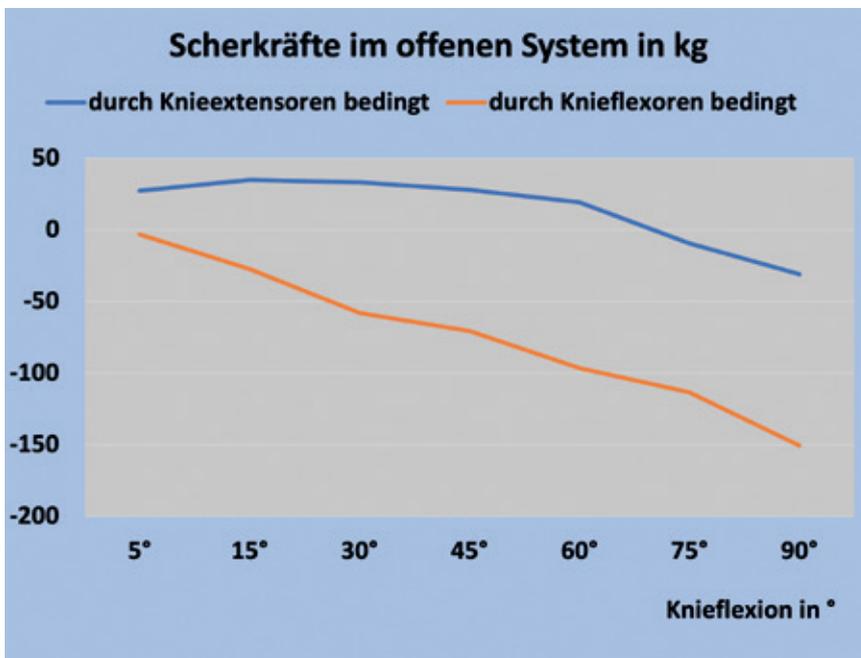
Mögliche Tests qualitativ : Landung, Richtungswechsel

Mögliche Tests quantitativ: Single leg Hop, Side Hop, Square Hop

Fragebögen: Tampa Scale of Kinesiophobia, KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), PROMIS-29

Neben den Kriterien und Zielen der vorherigen Phasen sind folgende Meilensteine zu erreichen:

- Limb symmetry Index (LSI) Quadrizeps und Hamstrings 80/90% (Kraftunterschied im Seitenvergleich)



**Abb. 3** ▲ Generierung von Scherkräften durch den Quadrizeps. Keine oder nur minimale Scherkräfte entstehen bei einem Gelenkwinkel +60° [63]. © 2023 AGA-Knie-Knorpel-Meniskus-Komitee

- Balance Q/H: 100%:65% (Verhältnis Quadricepskraft zu Hamstringskraft)
- Isokinetisches Drehmoment des Quadrizeps: 3Nm/kg Körpergewicht [32]

### Maturation

Diese Phase steht im Zeichen der Ausbildung sportartspezifischer Kraftqualitäten und komplexer motorischer Fertigkeiten, um die uneingeschränkte Partizipation im Sport zu erreichen.

Im koordinativen Training wird in den letzten Jahren intensiv über neurokognitive Defizite geforscht, die schon vor einer Verletzung Bestand hatten. Diese äußern sich durch eine persistierende, langsamere Reaktions- oder Verarbeitungsgeschwindigkeit und reduzierte Gedächtnisleistung bei komplexen Aufgaben [4]. Das Trauma

und deren Folgen (z. B. Deafferentation durch Verlust des vorderen Kreuzbandes oder Afferenzen bedingt durch rezidivierende Schwellung) verstärken und manifestieren diese Defizite und stellen einen relevanten Risikofaktor für eine neuerliche Verletzung dar [21,53]. Aus diesem Grund sollten noch mehr mentale, visuelle, auditive, verbale und kinästhetische Aufgaben („dual task“) in das koordinative Training integriert werden. Diese lenken die kognitive Aufmerksamkeit des Trainierenden von der Ausführung einer motorischen Aufgabe ab und replizieren die spätere komplexe Anforderung im Sport [70]. Die Arbeitsgruppe um Grooms et al. schlägt daher auch die Erweiterung klassischer Funktionstests (z. B. single leg hop) durch neurokognitive Aufgaben vor [21].

Bezüglich der Periodisierung der Krafttrainingsmethoden stehen in dieser Phase Schnell- und Reaktivkraft-

methoden im Vordergrund. Gerade die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung (rate of force development) bleibt trotz guter Adhärenz der Trainierenden nach Monaten noch reduziert. Buckthorpe [2019a/b, 6,7] empfehlen daher die Fokussierung auf explosive Kontraktionen mit submaximalen Lasten und Übungsvarianten im Dehnungs-Verkürzungs-Zyklus, um die Defizite zu beheben.

Um die aktuelle Leistungsfähigkeit zu überprüfen, werden in dieser Phase speziell für die jeweilige Sportart entwickelte on-field Testungen durchgeführt, wie zum Beispiel der Agility (Cone) T-Test [41].

Die zu erreichenden Meilensteine orientieren sich an der sportartspezifischen Norm.

Möglicher Aufbau eines Kraftaufbautrainings mit linearer Periodisierung					
Methode/Parameter	Kraftausdauer	Hypertrophie	Intramuskuläre Koordination	Schnellkraft	Reaktivkraft
Wiederholungen	15-20	8-12 30-40 bis zur Ermüdung	1-3	1-6	10-12
Serien	3-4	3-5	3-6	1-5	3-5
Pause	<1 Minute	<1/2-3 Minuten	5 Minuten	1-3 Minuten	10 Minuten
Rhythmus	2-0-2	3-0-1/1-0-1	Fließend Explosiv	Zügig-explosiv	Explosiv Alle 6-8 Sekunden
Periodisierung	4 Wochen	10-12 Wochen	6-8 Wochen	4 Wochen	

Tab. 2 ▲ © 2023 AGA-Knie-Knorpel-Meniskus-Komitee

## Fazit

Die an der Rehabilitation beteiligten Disziplinen brauchen ein Basiswissen über Heilungsphasen, Kriterien der Gelenkbelastung und die Theorie der Periodisierung des Trainings und des motorischen Lernens, um gemeinsam einen für die Patient\*innen sinnvollen Plan zu entwickeln und sie so zu ihrem angestrebten Ziel zu bringen. Über die postoperative Nachbehandlung nach knorpelregenerativen Verfahren ist der Wissensstand weiterhin begrenzt. Es empfiehlt sich daher sich an Prinzipien der Nachbehandlung anderer operativer Eingriffe zu orientieren stets unter Berücksichtigung der biologischen Maturationsphasen des Knorpelregenerates und des Zustandes der Patient\*innen.

## Literatur:

- [1] Ackermann, Jakob; Ogura, Takahiro; Duerr, Robert A.; Barbieri Mestriner, Alexandre; Gomoll, Andreas H. (2018): Preoperative Mental Health Has a Stronger Association with Baseline Self-Assessed Knee Scores than Defect Morphology in Patients Undergoing Cartilage Repair. In: *Cartilage*, 1947603518783484. DOI: 10.1177/1947603518783484.
- [2] Alattas, Sharifah Adla; Smith, Toby; Bhatti, Maria; Wilson-Nunn, Daniel; Donell, Simon (2017): Greater pre-operative anxiety, pain and poorer function predict a worse outcome of a total knee arthroplasty. In: *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 25 (11), S. 3403–3410. DOI: 10.1007/s00167-016-4314-8.
- [3] Arhos EK, Thoma LM, Grindem H et al. The association of quadriceps strength symmetry and surgical status with clinical osteoarthritis 5 years after anterior cruciate ligament rupture. *Arthritis Care Research*. 2022; 74: 386.
- [4] Bertozzi F, Fischer PD, Hutchinson KA et al. Associations between cognitive function and acl injury-related biomechanics: a systematic review. *Sports Health*. 2023; doi: 10.1177/19417381221146557
- [5] Bielitzki R, Behrendt T, Behrens M et al. Blutflussrestriktionstraining zur akuten und chronische Schmerzreduktion in der orthopädischen Rehabilitation. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2022; 38: 96.
- [6] Buckthorpe M, La Rosa G, Della Villa F. Restoring knee extensor strength after anterior cruciate ligament reconstruction: a clinical commentary. *International Journal of Sports Physical Therapy*. 2019a; 14: 159.
- [7] Buckthorpe M. Optimising the late-stage rehabilitation and return-to-sport training and testing process after acl reconstruction. *Sports Medicine*. 2019b; 49: 1043.
- [8] Buford TW, Rossi SJ, Smith DB, Warren AJ. A comparison of periodization models during nine weeks with equated volume and intensity for strength. *J Strength Cond Res*. 2007 Nov;21(4):1245-50. doi: 10.1519/R-20446.1. PMID: 18076234.
- [9] Bullock GS, Sell TC, Zarega R et al. Kinesiophobia, knee self-efficacy, and fear avoidance beliefs in people with acl injury: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2022; 52: 3001.
- [10] Burgess, Louise C.; Arundel, Joe; Wainwright, Thomas W. (2019): The Effect of Preoperative Education on Psychological, Clinical and Economic Outcomes in Elective Spinal Surgery: A Systematic Review. In: *Healthcare (Basel, Switzerland)* 7 (1). DOI: 10.3390/healthcare7010048.
- [11] Clapp, Ian M.; Nwachukwu, Benedict U.; Beck, Edward C.; Rasio, Jonathan P.; Alter, Thomas; Allison, Bradley; Nho, Shane J. (2020): What is the Role of Kinesiophobia and Pain Catastrophizing in Outcomes After Hip Arthroscopy for Femoroacetabular Impingement Syndrome? In: *Arthroscopy, sports medicine, and rehabilitation* 2 (2), e97-e104. DOI: 10.1016/j.asmr.2019.12.001.
- [12] Cook CE, Zhou L, Bolognesi M et al. Does surgery for concomitant cruciate and meniscus injuries increase or decrease subsequent comorbidities at 2 years? *Journal of Knee Surgery*. 2022; 35: 1063.
- [13] Cuyul-Vasquez I, Alvarez E, Riquelme A et al. Effectiveness of unilateral training of the uninjured limb on muscle strength and knee function of patients with anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis of cross-education. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2022; 31: 605.
- [14] Diemer F. Update Temperaturmessung. *Sportphysiotherapie*. 2021; 9: 92.
- [15] Ebert JR, Smith A, Janes G et al. Association Between Isokinetic Knee Strength and Perceived Function and Patient Satisfaction With Sports and Recreational Ability After Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2019; 19: 2325967119885873.
- [16] Edwards P, Ackland T, Ebert J. Clinical rehabilitation guidelines for matrix-induced autologous chondrocyte implantation on the tibiofemoral joint. In: *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*; 2014; 44: 102.
- [17] Frey-Law LA, Bohr NL, Sluka KA et al. Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis. *Pain*. 2016; 157: 1988.
- [18] Georgoulis JD, Melissaridou D, Patras K et al. Neuromuscular activity of the lower extremities during running, landing and changing-of-direction movements in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction: a review of electromyographic studies. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2023; 10: 43.
- [19] Girdwood MA, Patterson BE, Crossley KM et al. Hip rotation muscle strength implicated in the progression of early post-traumatic osteoarthritis: a longitudinal evaluation up to 5 years following ACL reconstruction. *Physical Therapy in Sport*. 2023; 63: 17.
- [20] Gokeler A, Nijmeijer EM, Heuvelmans P et al. Motor learning principles during rehabilitation after anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopie*. 2023; doi.org/10.1007/s00142-023-00606-1.
- [21] Grooms DR, Chaput M, Simon JE et al. Combining neurocognitive and functional tests to improve return-to-sport decisions following acl reconstruction. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2023; doi: 10.2519/jospt.2023.11489.
- [22] Hambly, Karen; Bobic, Vladimir; Wondrasch, Barbara; van Assche, Dieter; Marlovits, Stefan (2006): Autologous chondrocyte implantation postoperative care and rehabilitation: science and practice. In: *The American journal of sports medicine* 34 (6), S. 1020–1038. DOI: 10.1177/0363546505281918.

- [23] Heir, Stig; Nerhus, Tor K.; Røtterud, Jan H.; Løken, Sverre; Ekeland, Arne; Engebretsen, Lars; Arøen, Asbjørn (2010): Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. In: *The American journal of sports medicine* 38 (2), S. 231–237. DOI: 10.1177/0363546509352157.
- [24] Hirschmüller, Anja; Schoch, Wolfgang; Baur, Heiner; Wondrasch, Barbara; Konstantinidis, Lukas; Südkamp, Norbert P.; Niemeyer, Philipp (2018): Rehabilitation before regenerative cartilage knee surgery. A new prehabilitation guideline based on the best available evidence. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. DOI: 10.1007/s00402-018-3026-6.
- [25] Hirschmüller A, Baur H, Braun S et al. Rehabilitation after autologous chondrocyte implantation for isolated cartilage defects of the knee. *American Journal of Sports Medicine*. 2011; 39: 2686.
- [26] Hirschmüller A, Andres T, Schoch W et al. Quadriceps strength in patients with isolated cartilage defects of the knee. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017; 26: 2325967117703726.
- [27] Hoffmann, Tammy C.; Lewis, Jeremy; Maher, Chris G. (2020): Shared decision making should be an integral part of physiotherapy practice. In: *Physiotherapy* 107, S. 43–49. DOI: 10.1016/j.physio.2019.08.012.
- [28] Hurst JM, Steadman JR, O'Brien L, Rodkey WG, Briggs KK. Rehabilitation following microfracture for chondral injury in the knee. *Clin Sports Med* 2010; 29:257-265.
- [29] Jakobsen TL, Thorborg K, Fisker J et al. Blood flow restriction added to usual care exercise in patients with early weight bearing restrictions after cartilage or meniscus repair in the knee joint: a feasibility study. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2022; 9: 101.
- [30] Kakavas G, Forelli F, Malliaropoulos N, Hewett TE, Tsaklis P. Periodization in Anterior Cruciate Ligament Rehabilitation: New Framework Versus Old Model? A Clinical Commentary. *IJSPT*. 2023;18(2):541-546.
- [31] Karnes JM, Harris JD, Griesser MJ et al. Continuous passive motion following cartilage surgery: does a common protocol exist? *Physician and Sportsmedicine*. 2013; 41: 53.
- [32] Kuenze C, Hertel J, Saliba S et al. Clinical thresholds for quadriceps assessment following acl reconstruction. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2015; 24: 36.
- [33] Li M, Yin H, Yan Z et al. The immune microenvironment in cartilage injury and repair. *Acta Biomaterialia*. 2022; 140: 23.
- [34] Lixandrao ME, Ugrinowitsch C, Berton R et al. Magnitude of muscle strength and mass adaptations between high-load resistance training versus low-load resistance training associated with blood-flow restriction: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2018;48: 361.
- [35] Lorenz DS, Reiman MP, Walker JC. Periodization: Current Review and Suggested Implementation for Athletic Rehabilitation. *Sports Health*. 2010;2(6):509-518. doi:10.1177/1941738110375910
- [36] Luque-Suarez, Alejandro; Martinez-Calderon, Javier; Falla, Deborah (2019): Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. In: *British journal of sports medicine* 53 (9), S. 554–559. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098673.
- [37] Mason JS, Crowell MS, Brindle RA et al. The effect of blood flow restriction training on muscle atrophy following meniscal repair or chondral resoration surgery in active duty military: a randomized controlled trial. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2022; 31: 77.
- [38] Memmel C, Koch M, Szymiski D et al. Standardized rehabilitation of individual approach? A retrospective analysis of early rehabilitation protocols after isolated posterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Pers. Med*. 2022b; 12: 1299.
- [39] Mitchell CJ, Churchward-Venne TA, West DWD et al. Resistance exercise load does not determine training-mediated hypertrophic gains in young men. *Journal of Applied Physiology*. 2012; 113: 71.
- [40] Mithoefer, K., Hambly, K., Logerstedt, D., Ricci, M., Silvers, H., & Villa, S. Della. (2012). Current concepts for rehabilitation and return to sport after knee articular cartilage repair in the athlete. In *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* (Vol. 42, Issue 3, pp. 254–273). *Movement Science Media*. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.3665>
- [41] Munro AG, Herrington LC. Between-session reliability of four hop tests and the agility T-test. *J Strength Cond Res*. 2011 May;25(5):1470-7. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d83335. PMID: 21116200.
- [42] Nho SJ, Pensak MJ, Seigerman DA, Cole BJ. Rehabilitation after autologous chondrocyte implantation in athletes. *Clin Sports Med* 2010; 29:267-282.
- [43] Niemeyer, Philipp; Porichis, Stella; Salzmänn, Gian; Südkamp, Norbert P. (2012): What Patients Expect About Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Treatment of Cartilage Defects at the Knee Joint. In: *Cartilage* 3 (1), S. 13–19. DOI: 10.1177/1947603511415840.
- [44] Niethammer TR, Loitzsch A, Pietschmann MF et al. Analysis of graft maturation after autologous chondrocyte implantation with T2 mapping. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017; 5 (4\_suppl4): 2325967117S0015.
- [45] Niethammer TR, Aurich M, Brucker P et al. Nachbehandlung nach Knorpeltherapie – eine Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. 2023; eingereicht in Prüfung.
- [46] Norte G, Rush J, Sherman D et al. Arthrogenic muscle inhibition: best evidence, mechanisms, and theory for treating the unseen in clinical rehabilitation. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2021; 31: 717.
- [47] Paatela T, Vasara A; Nurmi H et al. Biomechanical Changes of Repair Tissue after Autologous Chondrocyte Implantation at Long-Term Follow-Up. In: *Cartilage*. 2021; 13: 1085s.
- [48] Pairoto-de-Fontenay B, Willy RW, Elias ARC et al. Running biomechanics in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Sports Medicine*. 2019; 49: 1411.
- [49] Paravlic AH, Slimani M, Tod D et al. Effects and dose-response relationships of motor imagery practice on strength development in healthy adult populations: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2018; 48: 1165.
- [50] Pei YA, Chen S, Pei M. The essential anti-angiogenic strategies in cartilage engineering and osteoarthritic cartilage repair. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022; 79: 71.

- [51] Pietrosimone B, Pfeiffer SJ, Harkey MS et al. Quadriceps weakness associates with greater T1p relaxation time in the medial femoral articular cartilage 6 months following anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2019; 27: 2632.
- [52] Pietrosimone B, Lepley AS, Kuenze C et al. Arthrogenic muscle inhibition following anterior cruciate ligament injury. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2022; 31: 694.
- [53] Piskin D, Benjaminse A, Dimitrakis P et al. Neurocognitive and neurophysiological functions related to acl: a framework for neurocognitive approaches in rehabilitation and return-to-sports tests. *Sports Health*. 2022; 14: 549.
- [54] Piussi R, Berghdal T, Sundemo D, et al. Self-Reported Symptoms of Depression and Anxiety After ACL Injury: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022;10(1). doi:10.1177/23259671211066493
- [55] Reiman MP, Lorenz DS. Integration of strength and conditioning principles into a rehabilitation program. *Int J Sports Phys Ther*. 2011 Sep;6(3):241-53. PMID: 21904701; PMCID: PMC3164002.
- [56] Reinold MM, Wilk KE, Macrina LC, Dugas JR, Cain EL. Current concepts in the rehabilitation following articular cartilage repair procedures in the knee. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006; 36:774-794.
- [57] Riecke, Jenny; Rief, Winfried; Vlaeyen, Johan W. S.; Glombiewski, Julia A. (2020): Generalizability of harm and pain expectations after exposure in chronic low back pain patients. In: *European journal of pain* (London, England) 24 (8), S. 1495–1504. DOI: 10.1002/ejp.1604.
- [58] Riegger-Krugh CL, Mccarty EC, Robinson MS, Wegzyn DA. Autologous chondrocyte implantation: current surgery and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40:206-214.
- [59] Rose GL, Skinner TL, Mielke GI et al. The effect of exercise intensity on chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sports*. 2021; 24: 345.
- [60] Russo LR, Benedetti MG, Mariani E et al. The Videoinight Method: improving early results following total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017; 25: 2967.
- [61] Ryan D, Fullen B, Rio E et al. Effect of action observation therapy in the rehabilitation of neurologic and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*. 2021; 3: 100106.
- [62] Silbernagel, Karin Grävare; Thomeé, Roland; Eriksson, Bengt I.; Karlsson, Jon (2007): Continued sports activity, using a pain-monitoring model, during rehabilitation in patients with Achilles tendinopathy: a randomized controlled study. In: *The American journal of sports medicine* 35 (6), S. 897–906. DOI: 10.1177/0363546506298279.
- [63] Smidt G. Biomechanical analysis of knee flexion and extension. *Journal of Biomechanics*. 1973; 6: 79.
- [64] Schmitt LC, Quatman CE, Paterno MV et al. Functional outcomes after surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a systematic literature review to guide postoperative rehabilitation. *Journal of Orthopaedic Sports Physical Therapy*. 2014; 44: 565.
- [65] Scotti C, Gobbi A, Karnatzikos G et al. Cartilage repair in the inflamed joint: considerations for biological augmentation towards tissue regeneration. *Tissue Engineering*. 2016; 22: 149.
- [66] Toonstra, Jenny L.; Howell, Dana; English, Robert A.; Lattermann, Christian; Mattacola, Carl G. (2016): Patient Experiences of Recovery After Autologous Chondrocyte Implantation: A Qualitative Study. In: *Journal of Athletic Training* 51 (12), S. 1028–1036. DOI: 10.4085/1062-6050-51.12.12.
- [67] Tousignant-Laflamme Y, Rehabilitation management of low back pain – it`s time to pull it all together! *Journal of Pain Research*. 2017; 10: 2373.
- [68] Truong LK, Mosewich AD, Holt CJ et al. Psychological, social and contextual factors across recovery stages following a sport-related knee injury: a scoping review. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; 54: 114
- [69] van Gool, Coen H.; Penninx, Brenda W. J. H.; Kempen, Gertrudis I. J. M.; Rejeski, W. Jack; Miller, Gary D.; van Eijk, Jacques Th M. et al. (2005): Effects of exercise adherence on physical function among overweight older adults with knee osteoarthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 53 (1), S. 24–32. DOI: 10.1002/art.20902.
- [70] Walker JM, Brunst CL, Chaput M et al. Integrating neurocognitive challenges into injury prevention training: a clinical commentary. *Physical Therapy in Sport*. 2021; 51: 8.
- [71] Walker A, Hing W, Gough S, Lorimer A. 'Such a massive part of rehab is between the ears'; barriers to and facilitators of anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation: a qualitative focus group analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022 Jun 15;14(1):106. doi: 10.1186/s13102-022-00499-x. PMID: 35701850; PMCID: PMC9199234.
- [72] Wegle L, Migliorini F, Leroux T et al. The effects of blood flow restriction in patients undergoing knee surgery. *American Journal of Sports Medicine*. 2022; 50: 2824.
- [73] Wondrasch B. Rückkehr zum Sport nach Eingriffen am Gelenkknorpel im Kniegelenk. *Arthroskopie*. 2016; 29: 108.
- [74] Wondrasch, Barbara; Arøen, Asbjørn; Røtterud, Jan Harald; Høysveen, Turid; Bølstad, Kristin; Risberg, May Arna (2013): The feasibility of a 3-month active rehabilitation program for patients with knee full-thickness articular cartilage lesions: the Oslo Cartilage Active Rehabilitation and Education Study. In: *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 43 (5), S. 310–324. DOI: 10.2519/jospt.2013.4354.
- [75] World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Exposure draft for comment. Geneva: WHO 2013. p.127.
- [76] World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icfbrowser/>
- [77] Yousefabadi HA, Niyazi A, Alae S et al. Anti-inflammatory effects of exercise on metabolic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Biological Research for Nursing*. 2021; 23: 280.
- [78] Zaffagnini S, Russo RL, Muccioli GMM et al. The Videoinight method: improving rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction – a preliminary study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013; 21: 851.

## 6. Patient Reported Outcome Measures in der Knorpelchirurgie

(S. Kopf, M. Mumme, E. Herbst)

Vom Patienten erhobene Fragebögen (*engl. patient reported outcome measures = PROMs*) sind essenzieller Bestandteil der klinischen Knorpelforschung. Es gibt eine Vielzahl von zur Verfügung stehenden Fragebögen, sodass für die richtige Auswahl eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen sind. Grundsätzlich sollten die gewählten Fragebögen für die zu untersuchende Pathologie validiert und idealerweise ins Deutsche übersetzt sein. Daneben muss differenziert werden, ob die Untersuchung an Erwachsenen oder Kindern durchgeführt wird bzw. ob tibiofemorale oder patellofemorale Knorpelschäden untersucht werden. Ein häufiges Problem bei Fragebögen ist der Zeitaufwand zum Ausfüllen dieser. Daher sollte die Anzahl der Fragebögen bzw. Anzahl der Fragen und Nachuntersuchungstermine auf ein sinnvolles Maß reduziert werden. Dies dient dazu eine möglichst hohe Rücklaufquote zu erzielen. Um die Ergebnisse der Fragebögen in einen klinisch relevanten Kontext bringen zu können, sollte darauf geachtet werden, dass Werte zu der *minimal clinically important difference* vorliegen, also der geringsten Differenz der Fragebögen, welcher von Patienten bemerkt wird. Nur so kann neben der statistischen Signifikanz auch die klinische Signifikanz der Unterschiede beurteilt werden. Des Weiteren sollten so genannten Decken- (*engl. ceiling effect*) und Bodeneffekte (*engl. floor effect*) möglichst gering ausgeprägt sein, um auch bei den Maximalwerten der Fragebögen noch zwischen guten und sehr guten bzw. schlechten und sehr schlechten Ergebnissen unterscheiden zu können. Aus den genannten Gründen ist der *International Knee Documentation Committee (IKDC) - 2000* bzw. *pedi - IKDC* für Kinder für die Untersuchung von Knorpelschäden des Kniegelenks zu empfehlen.

Neben der klinischen Untersuchung und der Bildgebung spielt die Selbsteinschätzung des Patienten eine wesentliche Rolle, um Verletzungen und Verletzungsfolgen besser einschätzen zu können. Daher gewinnen vom Patienten auszufüllende Fragebögen (*engl. patient reported outcome measures = PROMs*) zunehmend an Bedeutung. Bei der Beurteilung von Fragebögen gilt es zu beachten, dass diese zwar die subjektive Einschätzung des Patienten widerspiegeln, im Zuge dessen jedoch von außen betrachtet objektiv sind, insbesondere vor dem Hintergrund der anstehenden Ergebnisinterpretation. Wichtig ist, dass die Patienten die Fragebögen selbstständig ausfüllen, da bereits die Anwesenheit des Untersuchers auch ohne dessen Einschreiten bzw. Hilfe die Ergebnisse verzerrt. Neben den Kautelen bei der Erhebung der Daten spielt auch die Auswahl des Fragebogens eine wesentliche Rolle. Dieser Artikel wird sich auf Fragebögen zur Evaluation des Kniegelenks beschränken, von denen es nur für dieses eine Gelenk schon eine Plethora an Fragebögen gibt. Die bekanntesten Fragebögen sind hierbei sicherlich der *International Knee Documentation Committee (IKDC)* [6], *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)* [3], *Simple Knee Value (SKV)* [16], *Lysholm* Fragebogen [10], *Cincinnati* Fragebogen [14,15], *Hospital for Special Surgery (HSS)* Fragebogen [9], *Knee Outcome Survey - Activity of Daily Living Scale (KOS-ADLS)* [2,7], usw.

Die Auswahl der Messinstrumente kann dabei nach verschiedensten Kriterien erfolgen. Zum Beispiel gibt es neben den Fragebögen für Erwachsene auch spezielle Fragebögen für Kinder (z.B. *Pedi - IKDC*, *KOOS - child* oder *pedi - SKV*) [8,11,13]. *Pedi - IKDC*

und *KOOS - child* sind offiziell ins Deutsche übersetzt und letzterer auch auf deutsch validiert [13]. Auch die genaue Knorpelpathologie kann die Auswahl des Fragebogens beeinflussen. So muss nicht nur bei der Wahl der Therapie, sondern auch bei den Messinstrumenten unterschieden werden, ob Patienten mit fokalen Knorpelschäden oder Arthrose nachuntersucht werden. So wurde der *KOOS* – wie auch schon am Namen zu erkennen – ursprünglich für arthrotische Pathologien entwickelt und erst im Verlauf kam es zur Erweiterung der Anwendung auf andere Verletzungen bzw. Läsionen z.B. des Meniskus, des *Ligamentum cruciatum anterius (LCA)* oder fokaler Knorpelschäden [17]. Andere Fragebögen wie der *IKDC-2000* oder *Lysholm-Score* wurden für Kniepathologien im Allgemeinen entwickelt und dann für die einzelnen Pathologien wie z.B. fokale Knorpelschäden validiert. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Lokalisation des Knorpelschaden, sprich ob es sich um tibiofemorale oder patellofemorale Schäden handelt. Vorgenannte Fragebögen werden klassischerweise für tibiofemorale Knorpelschäden verwendet. Davon ausgenommen ist der *IKDC*, der auch für patellofemorale Knorpelschäden mitentwickelt und validiert wurde. Im Gegensatz dazu wurde der *Kujala* Fragebogen primär für patellofemorale Pathologien inklusive hier lokalisierter Knorpelschäden entwickelt, weshalb er neben dem *IKDC* und dem *Lysholm* Fragebogen mit am häufigsten für patellofemorale Knorpelschäden Verwendung findet. Lediglich bei *patellären Instabilitäten und Luxationen* wird primär das *Banff Patella Instability Instrument* empfohlen; alternativ kann auch der *Norwich Patellar Instability* Fragebogen verwendet werden [4,5].

Ein Problem bei wissenschaftlichen Studien insbesondere auch im Bereich der Registerforschung ist der im Verlauf abnehmende Rücklauf von Fragebögen[18]. Dieser hängt unter anderem maßgeblich von der Anzahl der Fragen ab, die der Patient bearbeiten muss. So hat zum Beispiel der IKDC 18 Fragen und der KOOS 42 Fragen. Somit ist es nachvollziehbar, dass Patienten eher einen Fragebogen mit 18 Fragen als mit 42 Fragen beantworten. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die meisten Fragestellungen mehr als ein Messinstrument verwendet wird.

Ein weiteres Qualitätskriterium eines Fragebogens ist, dass er für die zu untersuchende Pathologie validiert und dabei reliabel ist. Das bedeutet, dass wenn der Fragebogen zweimal an der gleichen Kohorte erhoben wird, ohne dass sich deren Krankheitszustand geändert hat, auch das Ergebnis gleichbleibt. Im Gegenzug sollte der Fragebogen aber auch detektieren, wenn es zu Veränderungen des Krankheitszustands des Patienten gekommen ist (= *responsiveness*). Des Weiteren sollte bei der Auswahl des Fragebogens berücksichtigt werden, ob die *minimal clinically important difference* (MCID) bekannt ist. Dieser Wert gibt an, wie groß der Unterschied z.B. zwischen prä- und postoperativ oder zwischen zwei Gruppen, die unterschiedlich therapiert wurden, sein sollte, damit Patienten diesen Unterschied auch wahrnehmen. Dies ist ein wichtiger (wenn nicht sogar der wichtigste) Wert, neben der statistische Signifikanz, um Unterschiede in einem klinisch relevanten Kontext bewerten zu können. Ein weiteres wichtiges Qualitätskriterium sind ein möglichst geringer Decken- (*engl. ceiling effect*) und Bodeneffekt (*engl. floor effect*). Hierbei handelt es sich um die Möglichkeit bei den Maxima eines Fragebogens, also sehr guten oder sehr

schlechten Ergebnissen noch zwischen gut und sehr gut bzw. schlecht und sehr schlecht differenzieren zu können. Weitere Kriterien für die Auswahl des Fragebogens sind die Häufigkeit der Verwendung in der Literatur und die Übersetzung ins Deutsche mit ihrer Validierung.

Neben diesen Fragebögen, die den Zustand des Kniegelenks bewerten, sollte für klinische Studien idealerweise noch ein Fragebogen zur Beurteilung des Aktivitätsniveaus und der Lebensqualität verwendet werden. Hierfür haben sich am Kniegelenk besonders die Marx – Aktivitätsskala [12], bestehend aus vier Fragen, und der EQ-5D bewährt[20].

Welchen Fragebogen sollte man bei Knorpelschäden der verschiedenen Gelenke jetzt auswählen? Hierzu gibt es bisher drei Arbeiten des AGA Research Komitees in der Zeitschrift Arthroskopie, die für die unterschiedlichen Pathologien inkl. Knorpelschäden Empfehlungen aussprechen. Bisher sind Empfehlungen zum Knie- und Schultergelenk als auch zum Fuß und Sprunggelenk publiziert [1,4,19].

Zusammenfassend kann man sagen, dass unter Berücksichtigung der oben erwähnten Kriterien für tibiofemorale und patellofemorale fokale Knorpelschäden des Erwachsenen der IKDC, für die Gonarthrose der KOOS, für Knorpelopathie inkl. Arthrose des Sprunggelenks und Fußes der *Foot and Ankle Outcome Score* (FAOS) und für die Omarthrose der Constant-Murley-Score zu empfehlen sind [1,4,19]. Zusätzlich sollte ein weiterer Fragebogen das Aktivitätsniveau erfassen z.B. die Marx Aktivitätsskala und ein weiterer die allgemeine Lebensqualität z.B. der EQ-5D. Vor allem Letztere gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Vergütung von Therapien.

#### Literatur:

- [1] Ackermann J, Günther D, Laky B, et al. Empfehlung für Fragebögen zur Untersuchung der Fuß- und Sprunggelenkfunktion vom Research-Komitee der AGA. Arthroskopie. 2023;36(2):128-134.
- [2] Bizzini M, Gorelick M. Development of a German version of the knee outcome survey for daily activities. Arch Orthop Trauma Surg. 2007;127(9):781-789.
- [3] Hambly K, Griva K. IKDC or KOOS? Which Measures Symptoms and Disabilities Most Important to Postoperative Articular Cartilage Repair Patients? Am J Sports Med. 2008;36(9):1695-1704.
- [4] Herbst E, Günther D, Ackermann J, et al. Empfehlung für Fragebögen zur klinischen und subjektiven Untersuchung der Kniegelenksfunktion vom Research-Komitee der AGA. Arthroskopie. 2022;35(3):229-237.
- [5] Hiemstra LA, Kerslake S, Lafave M, Mohtadi NG. Concurrent Validation of the Banff Patella Instability Instrument to the Norwich Patellar Instability Score and the Kujala Score in Patients With Patellofemoral Instability. Orthop J Sports Med. 2016;4(5):2325967116646085.

- [6] Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, et al. Development and Validation of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form\*. *Am J Sports Med.* 2001;29(5):600-613.
- [7] IRRGANG JJ, SNYDER-MACKLER L, WAINNER RS, FU FH, HARNER CD. Development of a Patient-Reported Measure of Function of the Knee\*. *J Bone Jt Surg.* 1998;80(8):1132-1145.
- [8] Kuenze C, Weaver A, Grindstaff TL, et al. Age-, Sex-, and Graft-Specific Reference Values From 783 Adolescent Patients at 5 to 7 Months After ACL Reconstruction: IKDC, Pedi-IKDC, KOOS, ACL-RSI, Single-Leg Hop, and Thigh Strength. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2023;53(4):194-201.
- [9] Lim H, Bae J, Song S, Park Y, Kim S. Current Treatments of Isolated Articular Cartilage Lesions of the Knee Achieve Similar Outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(8):2261-2267.
- [10] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Medicine.* 1982;10(3):150-154.
- [11] Marot V, Vilette H, Dalmas Y, et al. Pediatric Simple Knee Value: A simple patient-reported outcome measure for the knee. *J Child's Orthop.* 2021;15(1):76-80.
- [12] Marx RG, Stump TJ, Jones EC, Wickiewicz TL, Warren RF. Development and Evaluation of an Activity Rating Scale for Disorders of the Knee. *Am J Sports Med.* 2001;29(2):213-218.
- [13] Neuhaus C, Camathias C, Mumme M, Faude O. The German version of the KOOS-Child questionnaire (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score for children) shows a good to excellent internal consistency and a high test-retest reliability in children with knee problems. *Knee Surg, sports Traumatol, Arthrosc : Off J ESSKA.* 2021;31(4):1354-1360.
- [14] NOYES FR, MCGINNISS GH. Controversy About Treatment of the Knee with Anterior Cruciate Laxity. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;198(NA):61-76.
- [15] Ogura T, Bryant T, Minas T. Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients. *Am J Sports Med.* 2017;45(5):1066-1074.
- [16] Plachel F, Jung T, Bartek B, Rüttershoff K, Perka C, Gwinner C. The subjective knee value is a valid single-item survey to assess knee function in common knee disorders. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(8):1723-1730.
- [17] Roos EM, Engelhart L, Ranstam J, et al. ICRS Recommendation Document. *Cartilage.* 2011;2(2):122-136.
- [18] Senorski EH, Svantesson E, Spindler KP, et al. Ten-Year Risk Factors for Inferior Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Study of 874 Patients From the Swedish National Knee Ligament Register. *Am J Sports Med.* 2018;46(12):2851-2858.
- [19] Wafaisade A, Akgün D, Günther D, et al. Empfehlung für Fragebögen zur Untersuchung der Schultergelenkfunktion vom Research-Komitee der AGA. *Arthroskopie.* 2023;36(3):194-200.
- [20] Yang F, Devlin N, Luo N. Cost-Utility Analysis Using EQ-5D-5L Data: Does How the Utilities Are Derived Matter? *Value Heal.* 2019;22(1):45-49.

## 7. Knorpel und Sport (P. Behrendt, M. Mumme)

Sport als muskuloskeletale Aktivierung hat eine zentrale Bedeutung in der Primär- und Sekundärprävention von Knorpelschäden. Der folgende Artikel soll protektive Effekte von Sport auf die Gelenkhomeostase und den Knorpel erläutern und Gefahren von Risikosportarten aufzeigen. Außerdem ist die Rückkehr zum Sport und die postoperative Ausfallzeit nach knorpelregenerativer Therapie eine wichtige Information für Patienten, Ärzte und Therapeuten, um die Ergebnisqualität und Erwartungen einzuordnen.

### Primärprävention und Risikosport

Aufgrund der Tatsache, dass Knorpelschäden in der Regel in Kombination mit anderen Ligament- oder Knieverletzungen auftreten, haben Präventionsprogramme zur Vermeidung von Gelenkverletzungen auch eine Bedeutung zur Primärprävention von Knorpelschäden. Darüber hinaus wird einem bestimmten Maß an sportlicher Aktivität eine protektive Wirkung auf den Knorpel zugeschrieben. Dies basiert auf der Tatsache, dass mechanische Reize via Mechanotransduktion parakrine und zelluläre Interaktionen mit der extrazellulären Matrix induzieren, die einen anabolen Effekt auf den hyalinen Gelenkknorpel und die Gelenkhomeostase ausüben. Beim Überschreiten einer kritischen Druckbelastung des Knorpels werden jedoch katabol-destruktive Kaskaden induziert oder der Knorpel mechanisch geschädigt [1]. Moderater Sport führt zu einer erhöhten Konzentration des immunmodulatorischen Interleukins 10 [2], für welches sowohl knorpelprotektive Effekte nach einem Knorpeltrauma in vitro gezeigt wurden [3,4], als auch ein pro-chondrogener Effekt auf

die Zelldifferenzierung von in vitro expandierten Knorpelzellen [5]. Weitere biochemische und zelluläre Mechanismen, wie die Herunterregulierung von matrixabbauenden Enzymen und eine positive Beeinflussung des Kollagen-II-Stoffwechsels tragen zu den günstigen Auswirkungen sportlicher Aktivität auf das Gelenk bei [6]. Weitere vorteilhafte Effekte auf den Körper, wie der Aufbau der Knochen- und Muskelmasse, beeinflussen die Gelenkführung und -stabilität günstig. Trainingsprogramme zum Muskelaufbau und neuromuskulären Koordination reduzieren die resultierenden Kontaktdrücke (peak force) im Gelenk, wobei sich die Spitzendrücke und Druckverteilung in Abhängigkeit der ausgeführten Trainingsübung unterscheiden und so der Lokalisation eines Knorpeldefektes angepasst werden könnten [7,8]. Für die Ausübung von Sport und dem damit verbundenen „Arthroseschutz“ wurde in mehrfachen Untersuchungen eine Dosisabhängigkeit beschrieben. Sport auf moderatem Level scheint einen knorpelprotektiven Effekt zu haben während sowohl für den Nichtsportler wie auch den professionellen Sportler ein erhöhtes Arthroserisiko beschrieben sind [9]. Eine aktuelle Literaturübersicht fasst in diesem Zusammenhang den Sporteffekt auf den Gelenkknorpel und das Arthroserisiko für unterschiedliche Sportarten zusammen. Joggen, Schwimmen und Ballett ergaben hierbei keine Korrelation mit einer schädlichen strukturellen oder molekularen Knorpelanpassung. Stattdessen zeigten Fußball, Volleyball, Basketball, Gewichtheben, Klettern und Rudern Anzeichen von Knorpelveränderung und molekularer Veränderungen, die frühe Anzeichen für Degeneration implizieren [10]. Für sog. „high-impact“ und pivotierende Sportarten wie beispielsweise Fußball,

Basketball, American Football wurden Knorpelschäden in bis zu 59 % der Athleten beschrieben (24 % Grad 4 Läsionen) [11,12]. Gemeinsamkeit dieser Sportarten ist der schnelle Richtungswechsel sowie hohe Akzelerations- und Dezelerationsmomente bei Sprüngen und Sprintbewegungen. Im Gegensatz zu freizeitleichem Joggen zeigte sich für Langstreckenlauf auf Elite-Niveau ein erhöhtes Risiko für eine Arthroseentwicklung [35].

Zusammenfassend stellen eine Sportberatung, die Aufklärung über Risikosportarten und Präventionsprogramme eine wichtige Säule in der Primärprävention von Knorpelverletzungen dar.

### Sekundärprävention und Return-to-Sport

Die Rückkehr zum Sport unter Berücksichtigung der Ausfallzeit und dem wiedererreichten Sportniveau ist ein wichtiger Beratungsaspekt für Patienten mit Knorpelschäden und ein wertvolles Bewertungskriterium für die Güte einer Therapie. Hierbei muss der Freizeitsportler getrennt vom Berufssportler bewertet werden. Für die verschiedenen knorpelregenerativen Therapien und assoziierten Begleitverletzungen werden unterschiedliche Rückkehrzeiten zum Sport angegeben. In der Terminologie der „Return-to-Sport (RTS)“ Berichte werden wiedererreichtes Alltagsniveau, Sportniveau unter Vermeidung von Sportarten mit schnellen Richtungswechseln oder Impactsportarten, wiedererreichtes Wettkampfniveau und Wiedererreichen des Athletikniveaus von vor dem Unfall oft nicht akkurat unterschieden, was der Grund ist, für die unterschiedlichen Zahlenwerte in der Literatur.

Im Gegensatz zu Band- und Meniskusverletzungen bedingt der isolierte Knorpelschaden nicht zwangsläufig eine Einschränkung des Sportniveaus. Bei professionellen und Freizeitsportlern wurden asymptomatische Knorpelschäden in bis zu 38 % als Zufallsbefund einer MRT-Untersuchung gefunden [11]. Zur Behandlung oder Sportrestriktion beim Vorhandensein des isolierten, asymptomatischen Knorpelschadens existieren bis dato keine konkreten Empfehlungen. In Abhängigkeit der Defektgröße kann der Betroffene über den natürlichen Verlauf des Knorpelschadens informiert werden. Insbesondere im Falle einer Osteochondrosis dissecans sollte über eine Sportanpassung und Vermeidung von Risikosportarten mit repetitiver Stoßbelastung informiert werden [13]. Beim Auftreten von Symptomen führen Knorpelschäden nicht selten zu einer Leistungsreduktion und verfrühten Beendigung der sportlichen Karriere und einem beschleunigten Gelenkverschleiß im Sinne einer (Früh-)Arthrose. Die Behandlungsrealität verdeutlicht eine Befragung von insgesamt über 4000 Fußballspielern (10 % professionelle Athleten) mit symptomatischen Knorpelverletzungen, die im Laufe von 10 Jahren an 15 FIFA-Zentren betreut wurden. Die häufigste konservative Therapie war Physiotherapie gefolgt von intra-artikulären Injektionsbehandlungen (Steroide, Hyaluronsäure). Die häufigste operative Therapie war eine Mikrofrakturierung gefolgt von einem einfachen Debridement bei einer mittleren Defektgröße von 1,5 – 2 cm<sup>2</sup>, was am ehesten durch die kürzere Ausfallzeit motiviert war [14]. Bekannte Begleitfaktoren wie ein koronares Malalignment wurden hierbei nur in einem niedrigen Anteil mit adressiert. Dieser Behandlungsrealität stehen wissenschaftliche Erkenntnisse über RTS-Raten unterschiedlicher knorpelrege-

nerativer Therapien gegenüber, die mit dem Patienten besprochen werden sollten.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen das erreichte Sportniveau bei Vorliegen eines symptomatischen Knorpelschadens und nach einer knorpelregenerativen Therapie: das Patientenalter, die präoperative Symptombdauer, die ausgeübte Sportart und das Sportniveau, die Defektgröße, die histologische Regeneratqualität in Abhängigkeit der verwendeten Technik, Begleitverletzungen und die konsequente Durchführung einer kriterienbasierten Rehabilitation [15,16]. Impactsportarten und Sportarten mit schnellen Richtungswechseln werden nach einer knorpelregenerativen Therapie insgesamt seltener wieder erreicht und das Aktivitätslevel der Betroffenen ist im Mittel reduziert [16]. Knorpelschäden im Zusammenhang mit Band- und Meniskusverletzungen wurden in mehreren Studien als negativer Prädiktor für das klinische Ergebnis einer Gelenkverletzung und die Rückkehr rate zum Sport identifiziert [17,18]. In einer höchst anspruchsvollen Patientenkohorte aus professionellen Fußballspielern der englischen Premier League war das Vorhandensein eines Knorpelschadens im Rahmen einer VKB-Revision assoziiert mit einer reduzierten RTS-Rate und einem reduzierten Wettkampfniveau [19]. Ohne oder mit partiellem Knorpelschaden erreichten insgesamt knapp 84 % das Wettkampfniveau von vor der Operation im Gegensatz zu 50 % bei Vorhandensein eines > 50 % Knorpelschadens. Faktoren die sich insgesamt günstig auf die RTS-Rate auswirken sind ein junges Patientenalter, eine kurze präoperative Symptombdauer, keine Voroperationen, die Absolvierung einer strukturierten Rehabilitation und eine kleine Defektgröße [20].

Viele der bereits beschriebenen Einflussfaktoren auf das RTS sind nicht oder nicht-gewünscht modifizierbar, wenn ein bestimmtes Sportlevel wieder erreicht werden will. Einen entscheidenden Einfluss nimmt die Art der angewandten knorpelregenerativen Therapie, für die verschiedene RTS-Raten beschrieben sind. Aus diesem Grund wurde der funktionelle Anspruch des Betroffenen in den von der AG Geweberegeneration vorgeschlagenen Entscheidungsbaum zur Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens inkludiert [21]. Mehrerer systematische Literaturübersichten geben die allgemeine RTS-Rate nach knorpelregenerativer Therapie und einem Follow-up von mindestens 2 Jahren mit 75 % an [15,22]. Die höchste und schnellste RTS-Rate und Erreichen des Vorverletzungsniveaus wurde in mehreren Studien für den Knorpel-Knochen-Zylindertransfer (OATS) beschrieben (93 % auf Vorverletzungsniveau, Dauer ca. 5 ± 2 Monate), welcher basierend auf den o.g. Empfehlungen insbesondere bei kleinen Knorpelschäden < 1 cm<sup>2</sup> zur Anwendung kommt [15, 20, 23]. Die in demselben Indikationsbereich angesiedelte Mikrofrakturierung erzielte in einer komparativen Studie zur OATS bei jungen Sportlern (Alter im Mittel 24 Jahre) eine deutlich niedrigere RTS-Rate (52 % auf Vorverletzungsniveau) [24]. Ähnliche Ergebnisse wurden in aktuelleren Literaturübersichten angegeben [20,22].

### **Mikrofrakturierung:**

Die Mikrofrakturierung ist aufgrund seiner einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit ein in der Praxis häufig angewandtes Verfahren. Die postoperative Ausfallzeit (ca. 9 ± 3 Monate) ist aufgrund der notwendigen Reifung des Regenerationsgewebes ge-

nerell nicht schneller als bei anderen Verfahren [22]. Dennoch kehren viele Sportler relativ schnell wieder in den Sport zurück. Letztes könnte jedoch auch dadurch bedingt sein, dass die Mikrofrakturierung häufiger bei hoch-aktiven oder kompetitiven Sportlern zur Anwendung kommt, welche aufgrund von Leistungs- und Vertragsdruck, Motivation, geplantem Spieleinsatz in der laufenden Saison und einer höheren Schmerzbereitschaft früher in den Sport zurückkehren. Bei der Anwendung der Mikrofrakturierung muss die höhere klinische Versagerrate im Verlauf abgewogen werden und eine niedrigere RTS-Rate auf das Vorverletzungsniveau im Vergleich zur OATS und ACT.

### OATS und Mosaikplastik

Bei der OATS-Technik wird ausgereiftes, hyalines Knorpelgewebe in den Defektbereich transferiert, sodass prinzipiell nur der Knochen einheilen muss, es jedoch keinen Remodellingprozess benötigt. Mit einem akzelerierten Rehabilitationsprogramm gelingt die schnelle Rückkehr in den Sport (insbesondere auch „high-impact“ Sportarten), wobei auch das Vorverletzungsniveau in einem relevanten Prozentanteil wieder erreicht wird [24-26]. Von der OATS bei einer Defektgröße von  $\leq 1\text{cm}^2$  ist die Mosaikplastik zu unterscheiden, welche bei größeren Defekt angewandt wird und hinsichtlich der RTS-Rate nicht die Ergebnisse der isolierten OATS erzielt [27].

### Zellfreie Augmentationstechniken der Knochenmarkstimulation

Wenige Studien berichten über sportspezifische Ergebnisbewertungen im Kniegelenk insbesondere bei

sportlich anspruchsvollen Patientenkollektiven in Zusammenhang mit Biomaterial-augmentierten Techniken der Knochenmarkstimulation [28,29]. Für osteochondrale Läsionen des Talus wurde bei Verwendung der AMIC-Technik eine Sportrückkehr auf der Vorverletzungsniveau von 80 % berichtet [30].

### RTS bei Mincod Cartilage

Eine aktuelle Literaturübersicht zur Methode des Mincod Cartilage zeigt eine insgesamt noch schwache Evidenzlage im Vergleich zu etablierten knorpelregenerativen Therapien auf. Eine Analyse hinsichtlich sportspezifischer Outcomeparameter sowie die Betrachtung eines athletischen Subkollektives finden sich in der Literatur aktuell nicht [31].

### RTS bei ACT

Die Indikationsempfehlungen der AG Geweberegeneration, die ACT bei Knorpelschäden über  $2,5\text{cm}^2$  (hoher Aktivitätsgrad oder junger Patient) oder über 3–4 cm (niedriger oder mittlerer Aktivitätsgrad) empfiehlt [21], basiert unter anderem auf den guten Ergebnissen bei der Bewertung der postoperativen Sportfähigkeit nach der ACT. In mehreren systematischen Literaturübersichten wird die RTS-Rate mit 80-85 % und das Wiedererreichen des Vorverletzungsniveaus mit 68 % angegeben [20,22]. Die mittlere Ausfallzeit betrug hierbei  $11,8 \pm 3,8$  [22], wobei Rehabilitationsprogramme für Athleten eine beschleunigte „on field“ Rehabilitation befürworten [32]. In einer randomisierten Level-1-Studie gaben 83 % nach 10 Jahren an, auf einem zufriedenstellenden Level sportlich aktiv zu sein [33]. Diese langfristige Sportak-

tivität ist hinsichtlich der hochqualitativen Evidenz ein Alleinstellungsmerkmal der ACT und unterscheidet sich deutlich von der Mikrofrakturierung [26]. Nichtsdestotrotz muss festgestellt werden, dass das Sport- und Aktivitätsniveau insgesamt reduziert werden muss und oft ein Rückzug aus dem Wettkampfsport und „high-impact“ sowie „start-stop“ Sportarten festgestellt wird [15,16,34].

### Literatur:

- [1] Kurz B, Jin M, Patwari P, Cheng DM, Lark MW, Grodzinsky AJ: Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression. *J Orthop Res* 2001, 19(6):1140-1146.
- [2] Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, Langberg H, Kjaer M: Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2010, 12(4):R126.
- [3] Behrendt P, Preusse-Prange A, Klüter T, Haake M, Rolauffs B, Grodzinsky AJ, Lippross S, Kurz B: IL-10 reduces apoptosis and extracellular matrix degradation after injurious compression of mature articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2016, 24(11):1981-1988.
- [4] Behrendt P, Feldheim M, Preusse-Prange A, Weitkamp JT, Haake M, Eglin D, Rolauffs B, Fay J, Seekamp A, Grodzinsky AJ et al: Chondrogenic potential of IL-10 in mechanically injured cartilage and cellularized collagen ACI grafts. *Osteoarthritis Cartilage* 2018, 26(2):264-275.
- [5] Weitkamp JT, Benz K, Rolauffs B, Bayer A, Weuster M, Lucius R, Gülses A, Naujokat H, Wiltfang J, Lippross S et al: In Vitro Comparison of 2 Clinically Applied Biomaterials for Autologous Chondrocyte Implantation: Injectable Hydrogel Versus Collagen Scaffold. *Cartilage* 2023, 14(2):220-234.

- [6] Azukizawa M, Ito H, Hamamoto Y, Fujii T, Morita Y, Okahata A, Tomizawa T, Furu M, Nishitani K, Kuriyama S et al: The Effects of Well-Rounded Exercise Program on Systemic Biomarkers Related to Cartilage Metabolism. *Cartilage* 2019, 10(4):451-458.
- [7] van Rossom S, Smith CR, Thelen DG, Vanwanseele B, Van Assche D, Jonkers I: Knee Joint Loading in Healthy Adults During Functional Exercises: Implications for Rehabilitation Guidelines. *J Orthop Sports Phys Ther* 2018, 48(3):162-173.
- [8] van Veen B, Montefiori E, Modenese L, Mazzà C, Viceconti M: Muscle recruitment strategies can reduce joint loading during level walking. *J Biomech* 2019, 97:109368.
- [9] Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J: The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2017, 47(6):373-390.
- [10] Trovato B, Petrigna L, Sortino M, Roggio F, Musumeci G: The influence of different sports on cartilage adaptations: A systematic review. *Heliyon* 2023, 9(3):e14136.
- [11] Steinwachs MR, Engebretsen L, Brophy RH: Scientific Evidence Base for Cartilage Injury and Repair in the Athlete. *Cartilage* 2012, 3(1 Suppl):11s-17s.
- [12] Everhart JS, Boggs Z, DiBartola AC, Wright B, Flanigan DC: Knee Cartilage Defect Characteristics Vary among Symptomatic Recreational and Competitive Scholastic Athletes Eligible for Cartilage Restoration Surgery. *Cartilage* 2021, 12(2):146-154.
- [13] Andriolo L, Candrian C, Papio T, Cavicchioli A, Perdisa F, Filardo G: Osteochondritis Dissecans of the Knee - Conservative Treatment Strategies: A Systematic Review. *Cartilage* 2019, 10(3):267-277.
- [14] Marom N, Warner T, Williams RJ, 3rd: Differences in the Demographics and Preferred Management of Knee Cartilage Injuries in Soccer Players Across FIFA Centers of Excellence. *Cartilage* 2021, 13(1 suppl):873s-885s.
- [15] Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S, Silvers H, Mandelbaum BR: Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med* 2009, 37 Suppl 1:167s-176s.
- [16] Pestka JM, Feucht MJ, Porichis S, Bode G, Südkamp NP, Niemeyer P: Return to Sports Activity and Work After Autologous Chondrocyte Implantation of the Knee: Which Factors Influence Outcomes? *Am J Sports Med* 2016, 44(2):370-377.
- [17] Wright RW, Huston LJ, Haas AK, Pennings JS, Allen CR, Cooper DE, DeBerardino TM, Dunn WR, Lantz BBA, Spindler KP et al: Meniscal and Articular Cartilage Predictors of Outcome After Revision ACL Reconstruction: A 6-Year Follow-up Cohort Study. *Am J Sports Med* 2023, 51(3):605-614.
- [18] Brophy RH, Huston LJ, Briskin I, Amendola A, Cox CL, Dunn WR, Flanigan DC, Jones MH, Kaeding CC, Marx RG et al: Articular Cartilage and Meniscus Predictors of Patient-Reported Outcomes 10 Years After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Multicenter Cohort Study. *The American Journal of Sports Medicine* 2021, 49(11):2878-2888.
- [19] Pinheiro VH, Jones M, Borque KA, Balendra G, White NP, Ball SV, Williams A: Rates and Levels of Elite Sport Participation at 5 Years After Revision ACL Reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine* 2022, 50(14):3762-3769.
- [20] Campbell AB, Pineda M, Harris JD, Flanigan DC: Return to Sport After Articular Cartilage Repair in Athletes' Knees: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2016, 32(4):651-668.e651.
- [21] Niemeyer P, Albrecht D, Aurich M, Becher C, Behrens P, Bichmann P, Bode G, Brucker P, Erggelet C, Ezechieli M et al: Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk. *Z Orthop Unfall* 2023, 161(1):57-64.
- [22] Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ, 3rd: Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017, 25(10):3186-3196.
- [23] Krych AJ, Hevesi M, Desai VS, Camp CL, Stuart MJ, Saris DBF: Learning From Failure in Cartilage Repair Surgery: An Analysis of the Mode of Failure of Primary Procedures in Consecutive Cases at a Tertiary Referral Center. *Orthop J Sports Med* 2018, 6(5):2325967118773041.
- [24] Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckiene E, Pranys D, Kalesinskas RJ: Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006, 14(9):834-842.
- [25] Werner BC, Cosgrove CT, Gilmore CJ, Lyons ML, Miller MD, Brockmeier SF, Diduch DR: Accelerated Return to Sport After Osteochondral Autograft Plug Transfer. *Orthop J Sports Med* 2017, 5(4):2325967117702418.
- [26] Angele P, Zellner J, Schröter S, Flechtenmacher J, Fritz J, Niemeyer P: Biological Reconstruction of Localized Full-Thickness Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of Level 1 Studies with a Minimum Follow-Up of 5 Years. *Cartilage* 2022, 13(4):5-18.
- [27] Pánics G, Hangody LR, Baló E, Vásárhelyi G, Gál T, Hangody L: Osteochondral Autograft and Mosaicplasty in the Football (Soccer) Athlete. *Cartilage* 2012, 3(1 Suppl):25s-30s.
- [28] Meeker Z, Horner N, Wagner K, Kaiser J, Mazra A, Cole B: Marrow stimulation in football (soccer) players: A narrative review. *Journal of Cartilage & Joint Preservation* 2022, 2:100063.
- [29] Gao L, Orth P, Cucchiari M, Madry H: Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med* 2019, 47(1):222-231.
- [30] D'Ambrosi R, Villafañe JH, Indino C, Liuni FM, Berjano P, Usulli FG: Return to Sport After Arthroscopic Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for Patients With Osteochondral Lesion of the Talus. *Clin J Sport Med* 2019, 29(6):470-475.
- [31] Frodl A, Siegel M, Fuchs A, Wagner FC, Schmal H, Izadpanah K, Yilmaz T: Mined Cartilage Is a One-Step Cartilage Repair Procedure for Small Defects in the Knee—A Systematic-Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine* 2022, 12(11):1923.
- [32] Della Villa S, Kon E, Filardo G, Ricci M, Vincentelli F, Delcogliano M, Marcacci M: Does intensive rehabilitation permit early return to sport without compromising the clinical outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation in highly competitive athletes? *Am J Sports Med* 2010, 38(1):68-77.

## 8. Knorpel und Alter (P. Kreuz, S. Vogt)

- [33] Ebert JR, Fallon M, Ackland TR, Janes GC, Wood DJ: Minimum 10-Year Clinical and Radiological Outcomes of a Randomized Controlled Trial Evaluating 2 Different Approaches to Full Weightbearing After Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med* 2020, 48(1):133-142.
- [34] Niethammer TR, Altmann D, Holzgruber M, Goller S, Fischer A, Müller PE: Third generation autologous chondrocyte implantation is a good treatment option for athletic persons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021, 29(4):1215-1223.
- [35] Driban JB, Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):497-506. doi: 10.4085/1062-6050-50.2.08. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25574790; PMCID: PMC5488840

Die meisten Studien im Bereich der Knorpelrekonstruktiven Chirurgie beschäftigen sich primär mit Patienten jungen und mittleren Alters. Bei randomisierten Studien werden häufig sogar ältere Patienten ausgeschlossen. Dabei wird nicht dem demographischen Wandel mit zunehmender Alterung der Bevölkerung Rechnung getragen, obwohl in Zukunft immer mehr ältere Patienten mit Knorpelschäden gelenkerhaltende operative Maßnahmen wünschen. In diesem Zusammenhang soll die vorliegende Literaturrecherche zeigen, welche operative Techniken bei Patienten über 40 Jahren am meisten Erfolg versprechen. Dabei werden verschiedene operative Verfahren im weiteren Verlauf genauer dargestellt und miteinander verglichen.

### Mikrofrakturierung und Knochenmarkstimulation

Bei einer der ältesten Techniken zum Knorpelaufbau – der Mikrofrakturierung – konnte die Arbeitsgruppe von Miller und Steadman bereits zeigen, dass Patienten mit traumatischen Läsionen und einem Alter über 45 Jahren im Lysholm-Score signifikant schlechtere Ergebnisse als jüngere Patienten hatten [21,22]. Ebenso zeigten ältere Patienten zwischen 40 und 70 Jahren eine erhöhte Revisionsrate.

Eine weitere Studie untersuchte bei 85 Patienten mit einem „Follow-up“ von 36 Monaten altersabhängige Unterschiede nach Mikrofrakturierung von Knorpelschäden des Kniegelenks [17]. Dabei zeigten Patienten über 40 Jahre signifikant schlechtere Ergebnisse im modifizierten Cincinnati- als auch im ICRS-Score. Insbesondere im Zeitraum zwischen 18 und 36 Monaten postoperativ kam es bei älteren Patienten zu einer signifikanten Verschlechterung

der klinischen Ergebnisse. Ebenso zeigte eine Verlaufs-MRI-Untersuchung 36 Monate nach Operation eine schlechtere Defektfüllung bei älteren Patienten.

Die Ergebnisse wurden in einer Studie von Kim bestätigt, in der Patienten mit einem Durchschnittsalter über 51 Jahren bis über 10 Jahre postoperativ eine progrediente Verschlechterung nach Mikrofrakturierung von vollschichtigen Knorpelschäden der Kniegelenke zeigten. Nach 10 Jahren waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen klinischen Scores mehr feststellbar. Bei 77% der Patienten war die Defektfüllung nach 2 Jahren im MRI unvollständig. Eine radiologische Verlaufskontrolle zeigte nach 5 Jahren eine signifikante Verschlechterung des Kellgren-Lawrence-„Scores“ [14].

Um diese Ergebnisse zu erklären, ist es wichtig zu verstehen, was sich im Gelenkstoffwechsel mit zunehmendem Alter verändert. In Studien konnte gezeigt werden, dass ältere Chondrozyten hypertrophieren, ein Prozess, den wir auch in der enchondralen Ossifikation vorfinden. Die Knorpelzellen versuchen hier allerdings auf den Reiz von Schäden wie Fibrillationen eine Defektreparatur zu starten, was sich in einer vermehrten Aktivität mit Proliferation, „Cluster“-Bildung und Hypertrophie widerspiegelt [26]. Typischerweise kommt es auch zu einer vermehrten Expression von Kollagen X, Matrixmetalloproteinase 13 und ALP. Im weiteren Verlauf kommt es zum Verlust vitaler Chondrozyten, wobei hier durch den Einstrom von Calcium v.a. der physiologische Autophagie-Prozess und die Mitochondrienfunktion der Zellen gestört wird, was zu einer Ansammlung von Schadstoffen bis zur Zellapoptose führen kann [2]. Auf extrazellulärer Ebene kommt es zu einer Degradati-

on der Matrixbestandteile wie z.B. der Kollagene und Proteoglykane bis hin zur Induktion der Angiogenese.

Durch diese Prozesse wird auch verständlich, warum Techniken wie die Mikrofrakturierung mit Eröffnung des subchondralen Knochens nicht nur einen positiven Effekt auf den Gelenkstoffwechsel mit einer Migration von Stammzellen haben, sondern auch im negativen Sinne die Angiogenese inklusive der Bildung von intraläsionalen Osteophyten fördern, die von Shive erstmals beschrieben wurden [31]. In diesem Zusammenhang konnten andere Studien auch zeigen, dass die Versagerrate bei Patienten mit intraläsionaler Osteophytenbildung signifikant erhöht war. Als Risikofaktoren für derartige Veränderungen der subchondralen Knochenplatte konnten dabei ein erhöhter BMI, Defekte der lateralen Kondyle sowie ein aggressives Debridement der kalzifizierten Schicht im Rahmen der Defektpräparation herausgearbeitet werden [23,24].

### AMIC

Eine Weiterentwicklung der knochenmarkstimulierenden Techniken stellt die AMIC (autologe matrixinduzierte Chondrogenese) dar, die sich einer zusätzlichen Abdeckung mit einer Biomembran bedient. Eine genauere Literaturrecherche zeigt allerdings nur eine sehr spärliche Datenlage bei der Behandlung von älteren Patienten. Gemäß einer Metaanalyse von Steinwachs et al. wurde nur eine von zwölf Studien an Patienten mit einem Alter über 40 Jahren durchgeführt [33]. In dieser Studie wurden bei 25 Patienten Knorpelschäden mit einer durchschnittlichen Größe von 8,3 cm<sup>2</sup> mit einer Kombination von Knochenmarkspirat und Kollagenmembrandeckung behandelt.

Dabei zeigten sich bei Patienten mit einem Alter über 45 Jahren schlechtere Ergebnisse im KOOS-, IKDC- und Lysholm-Score [7]. Allerdings muss hier hinzugefügt werden, dass die Defekte insgesamt sehr groß waren und schon im Indikationsspektrum der autologen Knorpelzelltransplantation lagen.

### Osteochondrale Transplantation

Bei einer Analyse der Studien zur autologen osteochondralen Transplantation fällt auf, dass die großen Studien von Hangody mit guten Ergebnissen primär an jungen Sportlern durchgeführt wurden. Es erfolgte zwar eine altersabhängige Evaluation, allerdings lag hier die Grenze bei 30 Jahren, sodass Aussagen zu Ergebnissen bei älteren Patienten nicht möglich sind [9]. Ebenso liefert der große „Review“ Artikel aller Level I und II Studien von Goyal keine Informationen zu Ergebnissen bei älteren Patienten, da alle Studien bei Patienten mit einem Alter zwischen 24 und 34 Jahren durchgeführt wurden [8]. Nur 2 Studien aus Japan und England haben sich mit der osteochondralen Transplantation bei Patienten über 40 Jahren beschäftigt. Die Studie von Imade et al. zeigte bei 40 Patienten schlechtere Ergebnisse bei älteren Patienten mit einem „Follow-up“ von 24 Monaten [11]. Ebenso konnten Robb et al. bei 55 Patienten schlechtere Ergebnisse mit zunehmendem Alter bei einem postoperativen „Follow-up“ von 5,9 Jahren feststellen [27]. Im Gegensatz zum bisher beschriebenen autologen Gewebe konnten Frank beim Einsatz eines osteochondralen Allograft Transfers an 170 Patienten mit einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren keine altersabhängigen Unterschiede in den IKDC-, KOOS-, WOMAC-, SF-12- und Lysholm-Scores feststellen [5]. Ursache

hierfür können sowohl das altersunabhängige Entnahmematerial vom Spender als auch die größere Erwartungshaltung bei jüngeren Patienten sein. Da in Deutschland allogenes Gewebe aufbereitungsbedingt eher selten zum Einsatz kommen, hat dieses Verfahren hier nur eine Außenseiterrolle.

### Autologe Knorpelzelltransplantation (ACT)

Eine der ersten großen Metaanalysen zur autologen Knorpelzelltransplantation wurde von Jungmann et al. durchgeführt, wobei prädiktive Faktoren für eine Reintervention herausgearbeitet wurden [12]. Signifikant erhöhte Revisionsraten zeigten sich bei Frauen, erhöhten Zahlen an Voroperationen, einem vorbestehenden Knochenmarködem sowie der ersten Generation der ACT unter Verwendung eines Periostlappens. Das Alter spielte keine Rolle. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch die großen Studien aus dem Knorpelregister, wo sich keine altersabhängigen Ergebnisse nach ACT zeigten. Bei den Voroperationen hatten dabei sowohl eine vorbestehende Mikrofrakturierung als auch eine vorausgegangene ACT im Bereich der ursprünglichen Läsion einen negativen prognostischen Einfluss auf das Gesamtergebnis [30]. Betrachtet man die verschiedenen Generationen der ACT, so konnte bereits bei der ersten Generation unter Verwendung eines Periostlappens eine Verbesserung bei Patienten über 45 Jahren in 88% festgestellt werden [28]. Bei der zweiten Generation der ACT unter Verwendung von Bioseed C, einer biphasischen Kollagenmembran als auch bei der arthroskopischen Implantation von Hyalograft C zeigten sich bei Patienten über 40 Jahre vergleichbare klinische Ergebnisse mit signifikanter Verbesserung

über mehr als 5 Jahre [16,18]. Eine Vergleichsanalyse von 107 Patienten älter und jünger als 40 Jahre ergab keine Unterschiede in den klinischen Scores [25]. Ebenso zeigten die großen Zulassungsstudien für die matrixassoziierte autologe Knorpelzelltransplantation und unter Verwendung von charakterisierten Chondrozyten keine altersabhängigen Unterschiede, sodass sich die Techniken durchaus auch für ältere Patienten eignen [3,10,29,34]. Die gezielte Biopsie aus knorpelintakten Arealen erlaubt wohl über die Kultivierung mit körpereigenen Wachstumsfaktoren bei der Implantation die Ausbildung eines hochwertigen Ersatzregenerates. Des Weiteren wird über präoperative Tests der Firmen überprüft, dass die Zellen eine ausreichend hohe Proliferations- und Syntheseaktivität mit der Bildung knorpelspezifischer Matrixbestandteile besitzen.

## Knorpelchirurgie im Alter und Ausblick

Unabhängig vom Operationsverfahren bleibt bei älteren Patienten immer das Problem eines inflammatorischen Prozesses, der mit progredienter Degeneration der Gelenke zunimmt. Demnach muss es das Ziel jeder operativen Intervention auch sein, den inflammatorischen Prozess zu hemmen und ein chondrogenes Milieu zu schaffen [20]. Hierzu gehört die Entfernung von proinflammatorischem Gewebe, was durch die Entfernung von Knorpelauflagerungen, freien Gelenkkörpern oder eine partielle Synovektomie erreicht werden kann [13]. Die Implantation der Knorpelzellen selbst fordert eine saubere Defektpräparation, da instabile Randkanten mit Präsentation von kollagenen Bestandteilen mit Knorpeldebris einen inflammatorischen Prozess induzieren [32]. Des Weiteren

sollte der subchondrale Knochen intakt bleiben, da sonst degradative Prozesse wie Inflammation, Neuroinduktion und Angiogenese im Knorpel gefördert werden [2]. Zusätzlich können eine gezielte Ernährung, eine medikamentöse Behandlung, lokale Faktoren aber auch eine Steuerung der Belastung im postoperativen Therapieregime einer Entzündung vorbeugen [6]. Injektionsbehandlungen des Kniegelenks können ebenso eine Rolle spielen [1]. Welche Bedeutung der Transfer zerkleinerter Knorpelbestandteile („Mincel cartilage“) bei älteren Menschen hat, ist bisher ungeklärt. Zukunftsperspektiven bieten neue immunmodulierende Hydrogele, Mechanismen zur Steuerung der Makrophagenaktivität und nasale Knorpelzellen, die auch in einer inflammatorischen Umgebung das knorpeltypische Gerüst stabil beibehalten [4,15,19].

### Literatur:

- [1] Anz AW, Hackel JG, Nilssen EC, Andrews JR. Application of biologics in the treatment of the rotator cuff, meniscus, cartilage and osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2014; 22:68-79.
- [2] Baochao L, Guan G, Mei L, Jiao K, Li H. Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of temporomandibular joint. *J Cell Mol Med* 2021; 25:4902-4911.
- [3] Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF, on behalf of the SUMMIT Extension study group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture. Five-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 2018; 46(6):1343-1351.
- [4] Fernandes TL, Gomoll AH, Latterman C, Hernandez AJ, Bueno DF, Amano MT. Macrophage: a potential target on cartilage regeneration. *Front Immunol* 2020; 11:111. doi: 10.3389/fimmu.2020.00111
- [5] Frank RM, Cotter EJ, Lee S, Poland S, Cole BJ. Do outcomes of osteochondral allograft transplantation differ based on age and sex? A comparative matched group analysis. *Am J Sports Med* 2018; 46(1):181-191.
- [6] Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2014; 43(3):734-84.
- [7] Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med* 2014; 42(3):648-657.
- [8] Goyal D, Keyhani S, Goyal A, Lee EH, Hui JHP, Yaziri AS. Evidence-based status of osteochondral cylinder transfer techniques: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy* 2014; 30(4):497-505.
- [9] Hangody L, Dobos J, Balo E, Panics G, Hangody LR, Berkes I. Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study. *Am J Sports Med* 2010; 38(6):1125-1132.
- [10] Hoberg A, Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuzma T, Widuchowski W, Fickert S. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology is superior to arthroscopic microfracture at 35 months regarding activities of daily living and sports activities after treatment. *Cartilage* 2021; 13(1\_suppl):437S-448S.
- [11] Imade S, Kumahashi N, Kuwata S, Iwasa J, Uchio Y. Effectiveness and limitations of autologous osteochondral grafting for the treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20:160-165.
- [12] Jungmann PM, Salzmann GM, Schmal H, Pestka JM, Südkamp NP, Niemeyer P. Autologous chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the knee. What predicts the need for reintervention? *Am J Sports Med* 2012; 40(1):58-67.
- [13] Kanbe K, Takemura T, Takeuchi K, Chen Q, Takagishi K, Inoue K. Synovectomy reduces stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1) which is involved in the destruction of cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg B* 2004; 86(2):296-300.

- [14] Kim JK, Vaidya R, Lee SK, Yu JS, Park JY, Ro DH, Lee MC, Han HS. Clinical and radiological changes after microfracture of knee chondral lesions in middle-aged asian patients. *Clinics in Orthop Surg* 2019; 11:282-290.
- [15] Koh RH, Jin Y, Kim J, Hwang NS. Inflammation-modulating hydrogels for osteoarthritis cartilage tissue engineering. *Cells* 2020; 9:419; doi:10.3390/cells9020419
- [16] Kon E, Filardo G, Condello V, Collarile M, Di Martino A, Zorzi C, Marcacci M. Second-generation autologous chondrocyte implantation: results in patients older than 40 years. *Am J Sports Med* 2011; 39(8):1668-1675.
- [17] Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeyer P, Ghanem N, Uhl M, Südkamp N. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy* 2006; 22(11):1180-1186.
- [18] Kreuz PC, Kalkreuth RH, Niemeyer P, Uhl M, Erggelet C. Long-term clinical and MRI results of matrix-assisted autologous chondrocyte implantation for articular cartilage defects of the knee. *Cartilage* 2019; 10(3):305-313.
- [19] Lehoczyk G, Trofin RE, Yallmajo-Martin Q, Chawla S, Pelttari K, Mumme M, Haug M, Egloff C, Jakob M, Ehrbar M, Martin I, Barbero A. In vitro and ectopic in vivo studies toward the utilization of rapidly isolated human nasal chondrocytes for single-stage arthroscopic cartilage regeneration therapy. *Int J Mol Sciences* 2022; 23(13):6900; doi: 10.3390/ijms23136900.
- [20] Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1):18.
- [21] Miller BS, Briggs KK, Downie BB, Steadman JR. Clinical outcomes following the microfracture procedure for chondral defects of the knee: a longitudinal data analysis. *Cartilage* 2010; 1(2):108-112.
- [22] Miller BS, Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Rodkey WG. Patient satisfaction and outcome after microfracture of the degenerative knee. *J Knee Surg* 2004; 17:13-17.
- [23] Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee. *Am J Sports Med.* 2009; 32(10):2053-2063.
- [24] Mithoefer K, Venugopal V, Manaqibwala M. Incidence, degree and clinical effect of subchondral bone overgrowth after microfracture in the knee. *Am J Sports Med* 2016; 44(8):2057-2063.
- [25] Niemeyer P, Köstler W, Salzmann GM, Lenz P, Kreuz PC, Südkamp NP. Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal cartilage defects in patients age 40 years and older. A matched-pair analysis with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2010; 38(12):2410-2416.
- [26] Rim JA, Nam Y, Ju, JH. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression. *Int J of Molec Sciences* 2020; 21:2358. doi:10.3390/ijms21072358
- [27] Robb CA, El-Sayed C, Matharu GS, Baloch K, Pynsent P. Survival of autologous osteochondral grafts in the knee and factors influencing outcome. *Acta Orthop Belg* 2012; 28:643-651.
- [28] Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, Minas T. Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older. *Am J Sports Med* 2008; 36(12):2336-2344.
- [29] Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida, Kili S, Levine D, Brittberg M on behalf of the SUMMIT study group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture. Two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(6):1384-1394.
- [30] Seiferth NL, Faber SO, Angele P, Kniffler H, Loer I, Schauf G, Spahn G, Niemeyer P. Effect of previous knee surgery on clinical outcome after ACI for knee cartilage defects: a propensity score-matched study based on the German Carilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Am J Sports Med* 2022; 50(4):994-1005.
- [31] Shive M, Restrepo A, Totterman S, Tamez-Pena J, Schreyer E, Steinwachs M, Stanish WD. Quantitative 3D MRI reveals limited intra-lesional bony overgrowth at 1 year after microfracture-based cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:800-804.
- [32] Silverstein AM, Stefani RM, Sobczak E, Tong EL, Attur MG, Shah RP, Bulinski JC, Atheshian GA, Hung CT. Toward understanding the role of cartilage particulates in synovial inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25(8):1353-1361.
- [33] Steinwachs MR, Gille J, Volz M, Anders S, Jakob R, Girolamo L, Volpi P, Schiavone-Panni A, Scheffler S, Reiss E, Wittmann U. Systematic review and meta-analysis of the clinical evidence on the use of autologous matrix-induced chondrogenesis in the knee. *Cartilage* 2019; 13(1\_suppl):42S-56S.
- [34] Vanlauwe J, Saris DBF, Victor J, Almqvist KF, Bellemans J, Luyten FP. TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group. Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee. Early treatment matters. *Am J Sports Med* 39(12):2566-2574.